

© Е.А. Матусевич с соавт. Коррекция иммуноглобулин-интерлейкинового статуса

Е.А. МАТУСЕВИЧ

## КОРРЕКЦИЯ ИММУНОГЛОБУЛИН-ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

УЗ «Браславская центральная районная больница»,

УО «Витебский государственный медицинский университет»,

Республика Беларусь

**Цель.** Изучить состояние иммуноглобулин-интерлейкинового статуса сыворотки крови пациентов с распространенным гнойным перитонитом в послеоперационном периоде и возможность его коррекции с помощью лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, «Цитофлавин».

**Материал и методы.** Проведен анализ лечения 26 пациентов с распространенным гнойным перитонитом, которые разделены на 2 группы: контрольная (12 пациентов, получавших традиционное комплексное лечение) и основная (14 пациентов, дополнительно получавших лекарственное средство «Цитофлавин»). Изучено влияние комбинированного лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, («Цитофлавин»), на содержание в крови иммуноглобулинов и интерлейкинов пациентов с распространенным гнойным перитонитом. В сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом определяли содержание IgG, IgM, IgA общего, IgA секреторного, ФНО $\alpha$  (фактор некроза опухоли), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10.

**Результаты.** У пациентов с распространенным гнойным перитонитом в послеоперационном периоде наблюдались значительные изменения со стороны иммунной системы, которые характеризовались увеличением концентрации секреторного IgA и ФНО, а также снижением уровней IgM, IgG и общего IgA в сыворотке крови. Установлено, что уже с 1-х суток послеоперационного периода отмечается повышение содержания как провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), так и противовоспалительных (ИЛ-10) интерлейкинов на фоне снижения уровня регуляторных медиаторов (ИЛ-2, ИЛ-4). При традиционном лечении на 5-7-е сутки данные изменения сохранялись, что свидетельствовало о продолжающихся явлениях системного воспаления, тогда как в группе пациентов, где применялось лекарственное средство «Цитофлавин», исследуемые показатели приближались к нормальным.

**Заключение.** Включение в комплексное лечение пациентов с распространенным перитонитом лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту («Цитофлавин») способствует нормализации иммуноглобулинового и интерлейкинового профилей крови в раннем послеоперационном периоде, что указывает на возможность его применения в качестве метаболического иммунорегулятора.

**Ключевые слова:** *распространенный гнойный перитонит, интерлейкины, иммуноглобулины, «Цитофлавин»*

**Objectives.** To study the immunoglobulin and interleukin status in patients with generalized purulent peritonitis in the postoperative period and the ways of its correction by means of citoflavin, the drug containing succinic acid.

**Methods.** The treatment analysis of 26 patients divided into 2 groups with generalized purulent peritonitis has been performed. The control group (n=12) received a conventional complex treatment and the main group (n=14) received additionally the drug citoflavin. Influence of citoflavin the combined drug containing succinic acid on the levels of immunoglobulins and interleukins in the blood serum of patients with generalized purulent peritonitis has been studied. The concentration of IgG, IgM, general IgA, secretory IgA, TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor), IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL in the blood serum were determined by solid-phase enzyme immunoassay.

**Results.** The expressed changes of immune system characterized by the increase of the secretory IgA and TNF $\alpha$  concentration as well as the reduction of IgM, IgG and general IgA levels in the blood serum are registered in patients with generalized purulent peritonitis in the postoperative period. From 1st day of post-operative period the increase of the concentration of both pro-inflammatory (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) and anti-inflammatory (IL-10) interleukins on the background of reduction of regulatory mediators (IL-2, IL-4) level has been established. On the 5-7<sup>th</sup> days those changes have remained testifying to continuing phenomena of the systemic inflammation in conventional therapy whereas in the group where the patients who received citoflavin the study parameters appears to be close to normal.

**Conclusions.** Including in the complex treatment of patients with generalized peritonitis of the drug containing succinic acid (citoflavin) promotes to normalization of immunoglobulin and interleukin profiles of the blood in the early postoperative period that indicates to the possibility of its application as a metabolic immunoregulator.

**Keywords:** *generalized purulent peritonitis, interleukins, immunoglobulins, citoflavin*

Novosti Khirurgii. 2014 May-Jun; Vol 22 (3): 326-331

The correction for immunoglobulin and interleukin status in patients with generalized purulent peritonitis

E.A. Matusevich

### Введение

Проблема эффективного лечения распространенного гнойного перитонита остается

актуальной и далекой от окончательного разрешения. Несмотря на значительные достижения современной хирургии и интенсивной терапии, летальность при распространенном гнойном

перитоните варьирует от 12 до 60%, достигая 78-85% при развитии тяжелого абдоминального сепсиса с полиорганной дисфункцией [1, 2, 3].

На современном этапе можно с уверенностью утверждать, что в основе прогрессирования распространенного гнойного перитонита и развития фатальных осложнений лежит реакция генерализованного воспаления, которая инициируется инфекционным агентом и полноценно не контролируется собственной иммунной системой [4, 5, 6]. Распространение из первичного очага провоспалительных медиаторов, активация эндотелия и цитокиновой сети создают в организме патологическую ситуацию, которая неизбежно приводит к дезинтеграции на уровне метаболических процессов [3, 6]. В первую очередь, при этом страдают функции защиты и резистентности организма, такие как детоксикация, адекватная гуморальная биорегуляция и, особенно, система иммунитета [7, 8]. Коррекция данных нарушений представляет значительные трудности [9, 10, 11].

Одним из механизмов повреждения иммунных клеток при перитоните является микроциркуляторно-митохондриальный дистресс-синдром (ММДС), приводящий к недостаточному образованию АТФ (аденозинтрифосфорная кислота) и энергодифициту в иммунокомпетентных клетках [4, 8, 12]. Выполнение ими специфических функций требует определенного состояния биохимических процессов, поддерживаемого оптимальной активностью внутриклеточных ферментов [13]. Утрата функциональных возможностей клетками иммунореактивности неизбежно приводит к уменьшению их количества и структурной дефектности системы иммунитета [5]. Прогрессирование иммунной дисфункции сопровождается ростом эндотоксикоза, развитием тяжелого сепсиса, полиорганной недостаточности и напрямую коррелирует с уровнем летальности [2, 14].

С этих позиций восстановление иммунного гомеостаза является необходимым и обоснованным компонентом комплексной патогенетической терапии распространенного гнойного перитонита [1, 4, 5]. Однако, несмотря на то, что иммунные реакции являются энергозависимыми, возможности воздействия сукцинат-содержащих лекарственных средств на иммунный статус пациентов при перитоните исследованы недостаточно.

**Цель.** Изучить состояние иммуноглобулин-интерлейкинового статуса у пациентов с распространенным гнойным перитонитом и возможность его коррекции с помощью лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, «Цитофлавин».

## Материал и методы

Проведено комплексное обследование и лечение 26 пациентов с распространенным гнойным перитонитом. Они были разделены на 2 группы: контрольная (12 пациентов) и основная (14 пациентов). Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрастному составу, полу, нозологическим формам заболевания (таблица 1).

Обязательными компонентами комплексного лечения пациентов обеих групп являлось в полном объеме выполненное оперативное вмешательство с радикальным устранением источника перитонита, обеспечение адекватной интраоперационной санации брюшной полости, рациональная антимикробная терапия, адекватная респираторная, инотропная, инфузионная, нутриентная поддержки, назогастроинтестинальная интубация.

В отличие от контрольной группы с традиционным лечением, в комплексное лечение основной в течение первых 5-ти суток послеоперационного периода дополнительно применялось метаболическое средство, содержащее янтарную кислоту («Цитофлавин»), в дозировке 10 мл в 200 мл 5%-ого раствора глюкозы два раза в сутки внутривенно капельно. Раствор для внутривенных инфузий «Цитофлавин» разработан научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан» (Россия), и представляет собой комбинированное лекарственное средство, содержащее следующие активные компоненты: янтарная кислота 1000 мг, никотинамид 100 мг, рибоксин (инозин) 200 мг, рибофлавина мононуклеотид (рибофлавин) 20 мг. Согласно классификационной характеристике по фармакотерапевтической группе препарат относится к метаболическим средствам, зарегистрирован и разрешен к применению в Республике Беларусь (регистрационное удостоверение № 7854/06/11, дата регистрации 06.12.2011 г.).

Инфузия начиналась непосредственно после окончания оперативного вмешательства в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Пациентам контрольной группы вводился сопоставимый объем 5%-ого раствора глюкозы. За норму были приняты показатели практически здоровых добровольцев-доноров (n=15).

Таблица 1

Гендерно-возрастной состав групп			
Пол и возраст		Контрольная группа (n=12)	Основная группа (n=14)
Пол	мужской	5 (41,7%)	6 (42,9%)
	женский	7 (58,3%)	8 (57,1%)
Возраст (M±)		67,4±4,6	68,6±5,0

Иммунологическое обследование пациентов проводили на 1-е, 3-и и 5-7-е сутки послеоперационного периода. В сыворотке крови определяли содержание IgG, IgM, IgA общего, IgA секреторного, ФНО $\alpha$  (фактор некроза опухоли), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 твердофазным иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов «ВекторБест» (г. Новосибирск, Россия).

Статистическая обработка данных проведена в соответствии с требованиями, предъявляемым к исследованиям в области медицины. Применены методы непараметрической (расчет медианы (Me), доверительного интервала для медианы с вероятностью 95%, размаха минимальных и максимальных значений (размах min-max), межквартильного интервала (25-75 процентиль), критериев Wilcoxon, Mann-Whitney (уровень достоверности  $p < 0,05$ )) статистики.

## Результаты

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что у пациентов с распространенным гнойным перитонитом в послеоперационном периоде наблюдались выраженные разнонаправленные изменения иммуноглобулинового профиля.

На 1-е сутки послеоперационного периода в сыворотке крови пациентов контрольной группы выявлено снижение уровня IgG и IgM по сравнению с нормой с 39,45 до 31,27 (Me,  $p_1 < 0,0001$ ) и с 4,25 до 3,64 (Me,  $p_1 < 0,0001$ ) соответственно. Напротив, отмечалось статистически достоверное увеличение содержания секреторной формы IgA с 10,13 до 13,71 (Me,  $p_1 = 0,008$ ) на фоне снижения общего IgA с 2,57 до 2,26 (Me,  $p_1 = 0,02$ ). При анализе содержания ФНО в сыворотке крови достоверных статистически значимых изменений не наблюдалось.

На 3-и сутки послеоперационного периода в контрольной группе разнонаправленные изменения уровней иммуноглобулинов продолжали сохраняться, достоверно отличаясь от нормы: IgG – 32,60 (Me,  $p_1 < 0,0001$ ), IgM – 3,72 (Me,  $p_1 < 0,0001$ ), IgA секреторный – 13,13 (Me,  $p_1 = 0,028$ ) (таблица 2). При этом необходимо отметить повышение уровня IgA до 2,90 с незначительным повышением концентрации ФНО до 18,58 (Me,  $p_1 = 0,038$ ).

Как видно из таблицы 2, на 5-7-е сутки послеоперационного периода в контрольной группе, несмотря на имеющуюся тенденцию к нормализации уровней IgG и IgM, их значения так и не достигли нормальных (34,49 (Me,  $p_1 < 0,0001$ ) и 4,08

Таблица 2

### Динамика содержания иммуноглобулинов и фактора некроза опухолей в послеоперационном периоде в сыворотке крови пациентов с распространенным гнойным перитонитом

Группа	Показатель	IgG, пг/мл	IgM, пг/мл	IgA, пг/мл	IgA секреторный, пг/мл	ФНО, пг/мл
Норма (n=15)	Медиана, %	39,45	4,25	2,57	10,13	18,1
	25-75 процентиль, %	38,80-40,02	4,16-4,28	2,43-2,75	9,40-12,29	17,44-18,4
Контрольная (n=12)	1-е сутки	Медиана, % 31,27 $p_1 < 0,0001$	3,64 $p_1 < 0,0001$	2,26 $p_1 = 0,02$	13,71 $p_1 = 0,008$	18,19
		25-75 процентиль, %	28,94-34,53	3,52-3,98	10,89-18,20	17,71-18,48
	3-и сутки	Медиана, % 32,60 $p_1 < 0,0001$	3,72 $p_1 < 0,0001$	2,90 $p_2 = 0,008$	13,13 $p_1 = 0,028$	18,58 $p_1 = 0,038$
		25-75 процентиль, %	28,78-37,18	3,44-3,87	11,20-14,72	17,90-22,90
	5-7-е сутки	Медиана, % 34,49 $p_1 < 0,0001$	4,08 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,002$	3,35 $p_1 = 0,0006$	15,92 $p_1 = 0,002$	23,00 $p_1 = 0,0009$
		25-75 процентиль, %	32,60-35,34	4,06-4,11	11,82-17,60	18,67-23,87
Основная (n=14)	1-е сутки	Медиана, % 33,45 $p_1 = 0,01$	3,85 $p_1 = 0,0002$	2,80 $p_3 = 0,04$	12,49 $p_1 = 0,02$	19,44
		25-75 процентиль, %	29,11-36,23	3,38-4,14	10,35-16,05	17,33-21,27
	3-и сутки	Медиана, % 31,86 $p_1 < 0,0001$	4,18 $p_2 = 0,0006$ $p_3 = 0,001$	2,89 $p_2 = 0,0005$	14,70 $p_1 = 0,003$	19,25 $p_1 = 0,02$
		25-75 процентиль, %	28,49-37,64	3,99-4,27	11,64-20,08	16,89-19,97
	5-7-е сутки	Медиана, % 37,15 $p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,03$ $p_3 = 0,03$	4,23 $p_3 = 0,04$	3,17 $p_1 = 0,002$	15,56 $p_1 = 0,0002$	19,44 $p_3 = 0,02$
		25-75 процентиль, %	34,40-39,09	4,06-4,28	12,97-18,55	17,95-20,79

Примечание:  $p_1$  – по сравнению с нормой;  $p_2$  – по сравнению с предыдущими сутками аналогичной группы;  $p_3$  – по сравнению с контрольной группой аналогичных суток.

(Me,  $p_1=0,001$ ) соответственно). Также отмечался продолжающийся рост концентраций общего IgA и IgA секреторного до 3,35 (Me,  $p_1=0,0006$ ) и 15,92 (Me,  $p_1=0,002$ ) соответственно, что являлось признаком дисгаммаглобулинемии. Сохранялась достоверная тенденция к увеличению содержания ФНО — 23,00 (Me,  $p_1=0,0009$ ). Таким образом, можно констатировать, что явления дисиммуноглобулинемии в контрольной группе на 5-7-е сутки не разрешались.

В основной группе пациентов, получавших в составе комплексного лечения «Цитофлавин», на 1-е сутки послеоперационного периода отмечалось менее выраженное, по сравнению с контрольной группой, снижение уровней IgG и IgM до 33,45 (Me,  $p_1=0,01$ ) и 3,85 (Me,  $p_1=0,0002$ ) соответственно. Также определялось увеличение содержания в сыворотке крови общего IgA до 2,80 (Me,  $p_3=0,04$ ), при отсутствии выраженных изменений со стороны секреторного IgA — 12,49 (Me,  $p_1=0,02$ ), по сравнению с группой контроля. Как и у пациентов контрольной группы, в основной группе в течение 1-х суток не наблюдалось значимых колебаний уровня ФНО.

На 3-и сутки послеоперационного периода в основной группе отмечалась тенденция к нормализации исследуемых показателей. Наблюдалась признаки стабилизации иммуноглобулинового профиля — увеличение содержания в сыворотке крови всех классов иммуноглобулинов, за исключением IgG, уровень которого оставался близким к группе контроля (31,86, Me,  $p_1<0,0001$ ). Концентрации IgM, IgA общего и IgA секреторного составили соответственно 4,18 (Me,  $p_2=0,0006$ ), 2,89 (Me,  $p_2=0,0005$ ), 14,70 (Me,  $p_1=0,003$ ). Уровень ФНО в сыворотке крови незначительно превышал нормальные значения — 19,25 (Me,  $p_1=0,02$ ).

На 5-7-е сутки послеоперационного периода исследуемые показатели в основной группе приближались к нормальным, либо не отличались от них. При этом наблюдалось последовательное увеличение уровней содержания в сыворотке крови IgM, и секреторного IgA до 4,23 (Me,  $p_3=0,004$ ), и 15,56 (Me,  $p_1=0,0002$ ) соответственно. Обращало на себя внимание, что уровень IgG, который был значительно снижен на 3-и сутки послеоперационного периода, по сравнению с контрольной группой, повысился до субнормальных значений (Me=37,15,  $p_3=0,03$ ). Концентрация общего IgA несколько превысила показатель здоровых доноров и составила 3,17 (Me,  $p_1=0,002$ ). Уровень ФНО не отличался от нормы и был статистически достоверно ниже, чем в контрольной группе — 19,44 (Me,  $p=0,02$ ).

При изучении цитокинового статуса в кон-

трольной группе пациентов с распространенным гнойным перитонитом в 1-е сутки послеоперационного периода было установлено повышение содержания как провоспалительного (ИЛ-1 $\beta$  с 31,91 до 33,58 (Me,  $p_1<0,0001$ ), ИЛ-6 с 48,83 до 394,86 (Me,  $p_1<0,0001$ ), ИЛ-8 с 28,30 до 167,03 (Me,  $p_1<0,0001$ )), так и противовоспалительного пулов интерлейкинов (концентрация ИЛ-10 повысилась с 49,16 до 76,00 (Me,  $p_1<0,0001$ )).

Как видно из таблицы 3, на 1-е сутки после операции в сыворотке крови пациентов контрольной группы значительно возросла концентрация провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8. При этом отмечалось статистически достоверное снижение уровня регуляторных медиаторов, преимущественно влияющих на Т-лимфоциты, (ИЛ-2 с 61,03 до 58,81 (Me,  $p_1=0,03$ ) и ИЛ-4 с 10,51 до 10,05 (Me,  $p_1=0,005$ )).

Анализируя 3-и сутки после операции, необходимо отметить, что концентрация ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 продолжала увеличиваться: 34,93 и 74,85 (Me,  $p_1=0,0001$  и  $p_1<0,0001$  соответственно), в то же время наблюдалось достоверное снижение концентрации провоспалительного пула цитокинов: ИЛ-6 и ИЛ-8 до 243,41 (Me,  $p_1<0,0001$ ) и 113,10 (Me,  $p_1<0,0001$ ) соответственно. Содержание ИЛ-4 сохранялось практически на уровне 1-х суток послеоперационного периода, составив 9,97 (Me,  $p_1=0,03$ ), уровень ИЛ-2 достоверно увеличился по сравнению с предыдущими сутками и составил 60,06 (Me,  $p_2=0,03$ ), приближаясь к нормальному значению.

Концентрации провоспалительных интерлейкинов на 5-7-е сутки послеоперационного периода, по-прежнему, достоверно превышали значения нормы: ИЛ-6 и ИЛ-8 в 3,45 и 3,42 раза соответственно. Продолжала нарастать концентрация противовоспалительного ИЛ-10 — до 86,38 (Me,  $p_1<0,0001$ ) и уровня ИЛ-2, который также превышал норму, — 63,96 (Me,  $p_1=0,03$ ). Концентрация ИЛ-4 сохранялась на уровне 3-х суток (Me=10,05,  $p_1=0,031$ ). Данные признаки свидетельствовали о продолжающихся явлениях системного воспаления, которые не были купированы к пятым суткам послеоперационного периода.

Анализируя показатели в основной группе пациентов, получавших «Цитофлавин», на 1-е сутки послеоперационного периода (таблица 3), можно констатировать, что уровень ИЛ-1 и ИЛ-2 статистически достоверно превысил значения, полученные как у пациентов группы контроля, так и в норме — 34,14 и 61,86 (Me,  $p_1=0,0002$  и  $p_1<0,0001$  соответственно). При этом необходимо отметить, что содержание ИЛ-8 было в 2,08 раза ниже, а ИЛ-10 — в 1,89 раза выше, чем в контрольной группе, — 80,24 (Me,  $p_1<0,0001$ ) и

Таблица 3

**Динамика содержания интерлейкинов в послеоперационном периоде  
в сыворотке крови пациентов с распространенным гнойным перитонитом**

Группа	Показатель	ИЛ-1β, пг/ мл	ИЛ-2, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
<b>Норма (n=15)</b>	Медиана, %	31,91	61,03	10,51	48,83	28,30	49,16
	25-75	31,61-32,31	58,56-64,36	10,30-10,62	44,27-55,49	27,96-29,53	48,46-50,62
	процентиль, %						
<b>Контрольная (n=12)</b>	1-е сутки	Медиана, %	33,58	58,81	10,05	394,86	167,03
			p <sub>1</sub> <0,0001	p <sub>1</sub> =0,03	p <sub>1</sub> =0,005	p <sub>1</sub> <0,0001	p <sub>1</sub> <0,0001
	25-75		33,44-34,70	58,25-59,64	9,92-10,18	275,45-408,39	124,93-239,39
	процентиль, %						
	3-и сутки	Медиана, %	34,93	60,06	9,97	243,41	113,10
			p <sub>1</sub> =0,0001	p <sub>2</sub> =0,01	p <sub>1</sub> =0,03	p <sub>1</sub> <0,0001	p <sub>1</sub> <0,0001
<b>Основная (n=14)</b>	25-75		33,44-36,39	58,81-63,81	9,92-10,13	203,88-411,76	72,96-140,53
	процентиль, %						
	5-7-е сутки	Медиана, %	34,00	63,96	10,05	168,39	96,89
			p <sub>1</sub> <0,0001	p <sub>1</sub> =0,03	p <sub>1</sub> =0,031	p <sub>1</sub> <0,0001	p <sub>1</sub> <0,0001
	25-75		33,90-35,69	62,14-66,03	9,92-10,45	152,90-245,25	80,53-135,67
	процентиль, %						
<b>Основная (n=14)</b>	1-е сутки	Медиана, %	34,14	61,86	10,08	402,90	80,24
			p <sub>1</sub> <0,0001	p <sub>1</sub> =0,0002	p <sub>1</sub> =0,003	p <sub>1</sub> <0,0001	p <sub>1</sub> <0,0001
	25-75		33,72-36,18	60,62-68,39	9,93-10,17	178,88-412,46	49,57-230,00
	процентиль, %						
	3-и сутки	Медиана, %	32,45	60,19	10,18	204,51	63,24
			p <sub>1</sub> =0,03			p <sub>1</sub> <0,0001	p <sub>1</sub> <0,0001
<b>Основная (n=14)</b>	25-75		32,03-34,95	57,83-63,19	9,97-10,53	148,54-378,98	40,64-116,00
	процентиль, %						
	5-7-е сутки	Медиана, %	33,01	62,14	10,13	97,21	58,38
			p <sub>1</sub> =0,003	p <sub>3</sub> =0,01	p <sub>1</sub> =0,02	p <sub>1</sub> =0,0001	p <sub>1</sub> <0,0001
	25-75		32,38-34,92	59,92-66,17	9,92-10,34	75,60-182,61	45,42-90,71
	процентиль, %						

Примечание: p<sub>1</sub> – по сравнению с нормой; p<sub>2</sub> – по сравнению с предыдущими сутками аналогичной группы; p<sub>3</sub> – по сравнению с контрольной группой аналогичных суток.

143,69 (Me, p<sub>1</sub>=0,0017) соответственно. Значимых отличий в содержании, ИЛ-4, ИЛ-6 по сравнению с группой контроля не наблюдалось.

На фоне применения «Цитофлавина» в динамике отмечалось снижение содержания провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) цитокинов. При этом более быстрыми темпами, по сравнению с группой контроля, происходило снижение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8. На 3-и сутки послеоперационного периода уровень ИЛ-6 снизился вдвое: с 402,90 до 204,51 (Me, p<sub>1</sub><0,0001), а концентрация ИЛ-8 составила 63,24 (Me, p<sub>3</sub>=0,031). Уровень ИЛ-1β снизился в меньшей степени и составил 32,45 (Me, p<sub>3</sub>=0,04). Содержание противовоспалительного ИЛ-10, напротив, увеличилось до 112,15 (Me, p<sub>3</sub>=0,021). При этом концентрации регуляторных медиаторов находились на уровне значений контрольной группы: (ИЛ-2 – 60,19 (Me), ИЛ-4 – 10,18 (Me)).

При сравнительном анализе содержания цитокинов у пациентов обеих групп на 5-7-е сутки послеоперационного периода было установлено, что в основной группе уровни про-

воспалительных ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 составили 33,01 (Me, p<sub>3</sub>=0,02), 97,21 (Me, p<sub>3</sub>=0,01) и 58,38 (Me, p<sub>3</sub>=0,027) соответственно и были статистически достоверно ниже, чем в контрольной группе. Концентрация противовоспалительного ИЛ-10 составила 57,54 (Me, p<sub>3</sub>=0,021), что в 1,5 раза меньше уровня в группе сравнения. Таким образом, в основной группе исследуемые показатели более быстрыми темпами приближались к нормальным, не достигая их, однако, к пятым суткам послеоперационного периода. При этом уровень цитокинов, преимущественно влияющих на Т-лимфоциты, практически не отличался от нормы (ИЛ-2 – Me=62,14, p<sub>3</sub>=0,01 и ИЛ-4, Me=10,13, p<sub>1</sub>=0,02).

### Обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют о выраженных сдвигах в иммунной системе, которые наблюдаются у пациентов с распространенным гнойным перитонитом. Данные изменения характеризуются снижением концен-

трации иммуноглобулинов основных классов, сопровождающейся дисиммуноглобулинемией, повышением концентрации провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов с 1-х суток послеоперационного периода на фоне снижения содержания медиаторов, преимущественно влияющих на Т-регуляторные лимфоциты, — ИЛ-2 и ИЛ-4.

При проведении традиционной комплексной интенсивной терапии на 5-7-е сутки послеоперационного периода сохранялись вышеописанные дефекты иммунного статуса, что свидетельствовало о недостаточном купировании явлений местного и системного воспаления. При этом в основной группе пациентов, у которых с целью метаболической иммунокоррекции было назначено лекарственное средство «Цитофлавин», исследуемые показатели приближались к нормальным, либо не отличались от них. Возможным объяснением выявленных эффектов может служить способность данного препарата восстанавливать энергетический статус иммунокомпетентных клеток, что сопровождается нормализацией их функциональной активности.

### Заключение

1. В послеоперационном периоде у пациентов с распространенным гнойным перитонитом наблюдаются разнонаправленные, одновременно происходящие изменения в системе иммунитета.

2. Полученные данные указывают на позитивное воздействие предложенной схемы иммунотерапии на иммуноглобулиновый и интерлейкиновый статус у пациентов с распространенным гнойным перитонитом и свидетельствуют о целесообразности включения комбинированного лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, «Цитофлавин» в комплексное лечение пациентов с данной патологией.

### Конфликт интересов отсутствует

**Автор не получал финансовой поддержки от производителя. Исследование проводилось в соответствии с планом научных работ УО «Витебский государственный медицинский университет».**

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев В. К. Распространенный гнойный перитонит: комплексный подход к лечению / В. К. Гостищев // Врач. — 2001. — № 6. — С. 32–33.
2. Ефименко Н. А. Иммунопатогенез и концепция современной иммунотерапии перитонита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота / Н. А. Ефименко, В. Е. Розанов, А. И. Болотников. — М. : АВТОГРАФ, 2008. — 302 с.
3. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции : рук. для врачей / Ю. М.

- Гаин [и др.]. — Минск : Юнипресс, 2001. — 256 с.
4. Брискин Б. С. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при интраабдоминальной инфекции / Б. С. Брискин, Н. Н. Хачатрян, З. И. Савченко // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. — 2004. — № 2. — С. 24–27.
5. Козлов В. К. Иммунопатогенез и цитокинотерапия хирургического сепсиса : пособие для врачей / В. К. Козлов. — СПб. : Ясный свет, 2002. — 48 с.
6. Lennard T. W. The influence of surgical operations on components of the human immune system / T. W. Lennard, B. K. Shenton, A. Borzotta // Br J Surg. — 2005. — Vol. 72. — P. 771–776.
7. Хирургический сепсис. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции / А. А. Останин [и др.] // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. — 2002. — № 3. — С. 101–107.
8. Оценка метаболических сдвигов при гипоксии на молекулярно-клеточном уровне и возможности их медикаментозной коррекции / В. В. Бульон [и др.] // Успехи соврем. естествознания. — 2006. — № 12. — С. 29–32.
9. Фармакологическая коррекция метаболических нарушений при разлитом перитоните : пособие для врачей / С. Ф. Багненко [и др.]. — СПб., 2007. — 20 с.
10. Bourgoin A. Therapeutic management of peritonitis / A. Bourgoin, M. Leone, C. Martin // Med Mal Infect. — 2004 May. — Vol. 34, N 5. — P. 183–95.
11. Pieracci F. M. Management of severe sepsis of abdominal origin / F. M. Pieracci, P. S. Barie // Scand J Surg. — 2007. — Vol. 96, N 3. — P. 184–96.
12. Лукьянова Л. Д. Фармакологическая коррекция митохондриальной дисфункции при гипоксии / Л. Д. Лукьянова // Проблемы гипоксии — молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / под ред. Л. Д. Лукьяновой, И. Б. Ушакова. — М. : Исток, 2004. — С. 456–87.
13. Матвеев Д. В. Нарушение метаболизма при перитоните: гемодинамика или клетка? / Д. В. Матвеев, Н. А. Сергеева, Б. Р. Гельфанд // Совет. медицина. — 1991. — № 8. — С. 3–8.
14. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии : пособие для врачей / В. В. Афанасьев. — СПб., 2005. — 36 с.

### Адрес для корреспонденции

211970, Республика Беларусь,  
Витебская область, г. Браслав,  
ул. Советская, д. 138,  
УЗ «Браславская центральная районная больница»,  
тел. моб.: +375 29 714-19-10,  
e-mail: burat@km.ru,  
Матусевич Евгений Анатольевич

### Сведения об авторах

Матусевич Е.А., заместитель главного врача по медицинской части УЗ «Браславская ЦРБ», соискатель кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии УО «Витебский государственный медицинский университет».

Поступила 25.03.2014 г.